

HUBUNGAN ANTARA KADAR NATRIUM DAN KALSIUM DENGAN MORTALITAS STROKE ISKEMIK



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata
I pada Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran**

Oleh:

TISYA INDARA WULAN

J 500 150 011

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UMUM
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA**

2019

HALAMAN PERSETUJUAN
HUBUNGAN ANTARA KADAR NATRIUM DAN KALSIUM DENGAN
MORTALITAS STROKE ISKEMIK

PUBLIKASI ILMIAH

Oleh:

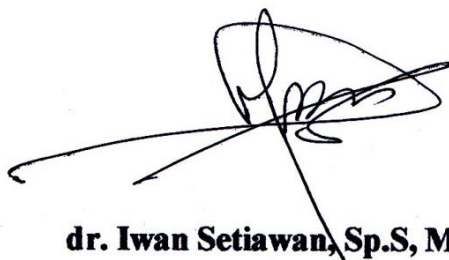
TISYA INDARA WULAN

J 500 150 011

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh :

Pembimbing

Utama

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Iwan Setiawan', with a long horizontal stroke extending to the left.

dr. Iwan Setiawan, Sp.S, M.Kes.

NIK.1647

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN ANTARA KADAR NATRIUM DAN KALSIUM DENGAN
MORTALITAS STROKE ISKEMIK**

OLEH:

TISYA INDARA WULAN

J 500 150 011

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

dan Pembimbing Utama Skripsi

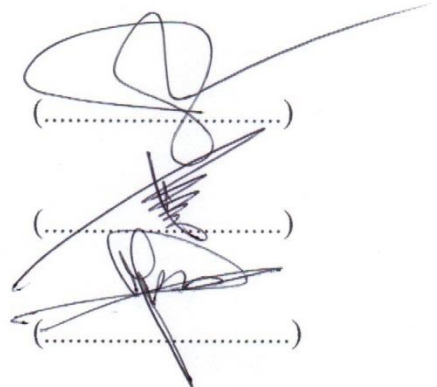
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

Pada hari Selasa 08 Januari 2019

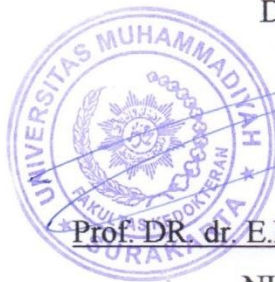
dan dinyatakan telah memenuhi syarat.

Dewan Penguji :

1. dr. Sulistyani, Sp.N.
(Ketua Dewan Penguji)
2. dr. Sri Wahyu Basuki, M.Kes.
(Anggota I Dewan Penguji)
3. dr. Iwan Setiawan, Sp.S, M.Kes.
(Anggota II Dewan Penguji)



Dekan



Prof. DR. dr. E.M. Sutrisna, M.Kes.

NIK. 919

PERNYATAAN

Dengan ini penulis menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi manapun. Sepanjang pengetahuan saya, tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain yang tertulis dalam naskah ini, kecuali disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 8 Januari 2019

Penulis


TISYA INDARA WULAN

J 500 150 011

HUBUNGAN ANTARA KADAR NATRIUM DAN KALSIUM DENGAN MORTALITAS STROKE ISKEMIK

Abstrak

Stroke menjadi penyebab utama kematian di negara Asia Tenggara (ASEAN). Dari keseluruhan stroke, sekitar 80% merupakan stroke iskemik. Komplikasi berupa gangguan elektrolit lebih banyak ditemukan pada serangan stroke akut dimana pasien cukup banyak ditemukan mengalami gangguan kadar natrium serum bersamaan dengan terjadinya stroke iskemik. Kadar kalsium intraseluler yang tinggi dikenal sebagai inisiator utama dan sebagai aktivator dalam jalur kematian sel iskemik. Peningkatan kadar kalsium serum telah dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik dan volume infark serebral yang lebih kecil. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar natrium dan kalsium dengan mortalitas stroke iskemik. Metode yang digunakan pada penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* dan dilakukan dari bulan November hingga Desember 2018. Besar sampel penelitian adalah 64 pasien stroke iskemik yang diambil dengan teknik *purposive sampling*. Pengambilan data menggunakan data rekam medis. Data dianalisis dengan uji univariat, bivariat dan multivariat. Hasil uji *Chi square* didapatkan ada hubungan kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik ($p < 0.001$) serta tidak ada hubungan antara kadar kalsium dengan mortalitas stroke iskemik ($p = 0.067$) dan hasil regresi logistik dengan OR kadar natrium 2,236 dan kalsium 0.183. Kesimpulan dari penelitian ini ada hubungan yang signifikan antara kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik dan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar kalsium dengan mortalitas stroke iskemik.

Kata kunci: stroke iskemik, kadar natrium, kadar kalsium, mortalitas stroke iskemik

Abstract

Stroke is the leading cause of death in South East Asian countries (ASEAN). Most of strokes (87%) are ischemic strokes. Complications in the form of electrolyte disturbances are more commonly found in acute stroke attacks where patients are found to have a significant number of disorders of serum sodium levels together with the occurrence of ischemic stroke. High intracellular calcium levels are known as the main initiator and as activators in the pathway of ischemic cell death. Increased serum calcium levels have been associated with better clinical outcomes and smaller volumes of cerebral infarction. The purpose of this study is to determine correlation between sodium and calcium level with ischemic stroke mortality. The method of this study used a cross-sectional study design and was conducted from November to December 2018. The number of samples were 64 taken by purposive sampling technique. Data were collected using medical records. Data were analyzed by univariate, bivariate and multivariate tests. The results of the *Chi square* test found that there was a correlation between sodium levels toward ischemic stroke mortality ($p < 0.001$) and there was no correlation

between calcium levels toward ischemic stroke mortality ($p = 0.067$) and logistic regression results OR of sodium level is 2,236 and calcium level is 0.183. The conclusion of this study, there is a significant correlation between sodium level and ischemic stroke mortality and there is no significant correlation between calcium level and ischemic stroke mortality.

Keywords: ischemic stroke, sodium level, calcium level, ischemic stroke mortality

1. PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit serebrovaskular yang disebabkan terputusnya aliran darah ke otak, umumnya akibat pecahnya pembuluh darah ke otak atau karena tersumbatnya pembuluh darah ke otak sehingga pasokan nutrisi dan oksigen ke otak berkurang (WHO, 2014). Stroke menjadi penyebab kematian utama ke tiga di dunia serta kecacatan jangka panjang pada penderitanya. Laju mortalitas pada serangan stroke pertama dan stroke berulang yaitu 18-37% dan 62%. (Putri, 2017). Dari keseluruhan stroke, sekitar 80% merupakan stroke iskemik. Stroke iskemik terjadi ketika aliran darah arteri yang menyuplai oksigen ke otak tersumbat (Mozzafarian *et al*, 2016).

Data dari *South East Asian Medical Information Centre* (SEAMIC) menunjukkan bahwa stroke menjadi penyebab utama kematian di negara Asia Tenggara (ASEAN). Di Indonesia, bersama penyakit kardio-vaskular lainnya, stroketelah menjadi salah satu pembunuh nomor satu (Perdossi, 2011). Angka kematian tertinggi terjadi di Indonesia, Filipina, Singapura, Brunei Darussalam dan Malaysia. Hasil laporan penelitian Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI) dalam Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan terjadi peningkatan stroke yang terdiagnosis dari 8,3 per 1000 individu pada tahun 2007 menjadi 12,1 per 1000 individu pada tahun 2013 (Riskesdas, 2013).

Gangguan elektrolit sering ditemukan pada pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit (Fofi, 2012). Pada penelitian yang dilakukan Kembuan (2015), komplikasi berupa gangguan elektrolit lebih banyak ditemukan pada serangan stroke akut. Pasien cukup banyak ditemukan mengalami gangguan kadar natrium serum bersamaan dengan terjadinya

stroke. Gangguan kadar natrium serum merupakan kelainan elektrolit yang paling sering ditemukan dalam penyakit neurologik, baik berupa hiponatremia maupun hipernatremia. Gangguan kadar natrium pada stroke akut didapatkan sekitar 30% dan sebagian besar berupa hiponatremia (28%), sedangkan Hipernatremia hanya sebesar 2%.

Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Rodrigues (2014), ditemukan keadaan hiponatremia pada pasien yang mengalami stroke iskemik akut yaitu sebesar 16%. Terdapat hubungan antara kematian yang lebih tinggi dan keluaran yang lebih jelek diukur dengan *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score* dan *modified Barthel Index (mBI)* pada pasien hiponatremia. Sedangkan Fofi *et al* melaporkan adanya hubungan antara hipernatremia dengan perburukan neurologis pada pasien stroke iskemik akut (Parakkasiet *al*, 2016).

Kadar kalsium intraseluler yang tinggi dikenal sebagai inisiator utama dan sebagai aktivator dalam jalur kematian sel iskemik. Namun, dalam penelitian terbaru, peningkatan kadar kalsium serum telah dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik dan volume infark serebral yang lebih kecil (Chung *et al.*, 2015). Sedangkan menurut Fransisco (2017), konsentrasi kalsium yang tinggi dalam serum dihubungkan dengan kalsifikasi arteri yang akan berakibat pada arterosklerosis.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul “Hubungan Kadar Natrium Dan Kalsium Terhadap Mortalitas Pasien Dengan Stroke Iskemik”

2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *Cross Sectional Study*. Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi dari bulan November sampai Desember 2018. Besar sampel pada penelitian ini ditentukan menggunakan rumus besar sampel analitik kategorik tidak berpasangan dan didapatkan sampel sebanyak 58 responden lalu ditambahkan 10% untukantisipasi drop out menjadi 64 responden. Sampel

diambil dengan teknik *Purposive Sampling*. Populasi pada penelitian ini yaitu pasien stroke iskemik.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar natrium dan kadar kalsium, sedangkan untuk variabel terikatnya adalah mortalitas stroke iskemik. Penelitian dilakukan dengan menggunakan data rekam medis pasien.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Uji Univariat

3.1.1 Distribusi karakteristik pasien stroke iskemik

Tabel 1. Distribusi karakteristik pasien stroke iskemik

Karakteristik responden	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	37	61,7%
Perempuan	23	38,3%
Total	60	100%
Usia		
< 45 tahun	0	0%
45 – 55 tahun	16	26,67%
56 – 65 tahun	31	51,67%
66 – 75 tahun	13	21,66%
Total	60	100%

(Data Sekunder, 2018)

3.1.2 Distribusi mortalitas pasien stroke iskemik

Tabel 2. Distribusi mortalitas pasien stroke iskemik

Mortalitas	Frekuensi	Persentase
Meninggal	34	56,7%
Tidak meninggal	26	43,3%
Total	60	100%

(Data Sekunder, 2018)

3.1.3 Distribusi mortalitas stroke iskemik berdasarkan jenis kelamin

Tabel 3. Distribusi mortalitas stroke iskemik berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin		Mortalitas		Total
		Meninggal	Tidak meninggal	
L	N	21	16	37
	%	61,8%	61,5%	61,7%
P	N	13	10	23
	%	38,2%	38,5%	38,3%
Total	N	34	26	60
	%	100,0%	100,0%	100,0%

(Data Sekunder, 2018)

3.1.4 Distribusi mortalitas stroke iskemik berdasarkan jenis kelamin

Tabel 4. Distribusi mortalitas stroke iskemik berdasarkan jenis kelamin

Usia		Mortalitas		Total
		Meninggal	Tidak meninggal	
< 45 tahun	N	0	0	0
	%	0%	0%	0%
45 – 55 tahun	N	7	9	16
	%	20,59%	34,62%	26,67%
56 – 65 tahun	N	19	12	31
	%	55,88%	46,15%	51,67%
66 – 75 tahun	N	8	5	13
	%	23,53%	19,23%	21,66%
Total	N	34	26	60
	%	56,67%	43,33%	100%

(Data Sekunder, 2018)

3.1.5 Analisis univariat variabel penelitian

Tabel 5. Analisis univariat variabel penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase
Kadar Natrium		
Normal	24	40.0
Hiponatremia	36	60.0
Total	60	100.0
Kadar Kalsium		
Normal	8	13.3
Hipokalsemia	52	86.7
Total	60	100.0
<i>Outcome</i>		
Meninggal	34	56.7
Tidak Meninggal	26	43.3
Total	60	100.0

(Data Sekunder, 2018)

3.2 Hasil Uji Bivariat

3.2.1 Hubungan Antara Kadar Natrium dengan Mortalitas Stroke Iskemik

Tabel 6. Hubungan antara kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik

Kadar Natrium		Meninggal	Tidak meninggal	Total	p-value
Normal	N	0	24	24	0,000
	%	0%	100%	40%	
Hiponatremia	N	34	2	36	
	%	94,4%	5,6%	60%	

Total	N	34	26	60
	%	56,7%	43,3%	100%

(Data Sekunder, 2018)

Hasil *Chi square* didapatkan hasil bahwa nilai p-value sebesar $0.000 < 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik.

3.2.2 Hubungan Antara Kadar Kalsium dengan Mortalitas Stroke Iskemik

Tabel 7. Hubungan antara kadar kalsium dengan mortalitas stroke iskemik

Kadar Kalsium		Meninggal	Tidak Meninggal	Total	p-value
Normal	N	2	6	8	0,067
	%	25%	75%	13,3%	
Hipokalsemia	N	32	20	52	
	%	61,5%	38,5%	86,7%	
Total	N	34	26	60	
	%	56,7%	43,3%	100%	

(Data Sekunder, 2018)

Dari hasil *Chi square* didapatkan bahwa nilai p-value sebesar 0.067 atau $p > 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kalsium dengan mortalitas stroke iskemik.

3.3 Hasil Uji Multivariat

Tabel 8. Hasil Regresi Logistik

Variabel	B	OR (exp.B)	IK 95%		p-value
			Min	Max	
Kadar natrium	0,805	2,236	0.705	7,093	0.172
Kadar kalsium	-1,698	0,183	0.035	1,116	0.066
Constant	-0,035	0,965			0.917

(Data Sekunder, 2018)

Tabel uji regresi logistik, didapatkan hasil bahwa nilai OR (Exp B) kadar natrium adalah 2,236 dan kadar kalsium adalah 0,183. Untuk menilai kekuatan hubungan dapat dilihat dari nilai OR (Exp B). Sehingga kekuatan hubungan terbesar adalah kadar Natrium.

3.4 Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian menggunakan data rekam medis pasien stroke iskemik di bagian Rekam Medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan November – Desember tahun 2018 diperoleh data meliputi usia,

jenis kelamin, kadar natrium, kadar kalsium dan status pasien yaitu meninggal dan tidak meninggal.

Berdasarkan hasil penelitian ini, kejadian stroke iskemik terbanyak terdapat pada jenis kelamin laki-laki (61,7%). Hal ini disebabkan perempuan pada masa pre-menopause mendapatkan proteksi neurovaskuler oleh hormon-hormon reproduksi, seperti estrogen maupun progesteron (Gibson, 2013).

Estrogen berikatan dengan otot polos vaskuler dan reseptor endotel yang dapat memfasilitasi vasodilatasi melalui berbagai jalur. Secara spesifik, nitrit oksida mengatur autoregulasi tonus miogenik di pembuluh darah serebral untuk melindungi fluktuasi aliran darah yang dapat menimbulkan kerusakan pembuluh darah maupun ruptur. Secara keseluruhan, dapat disimpulkan bahwa aliran darah pada wanita pre-menopause lebih baik dibandingkan pria selama dan setelah stroke iskemik, yang berakibat volume infark yang lebih kecil pada wanita dibandingkan pria. Reseptor progesteron juga terdapat pada otot polos vaskuler dan sel-sel endotel dan aktivasi reseptor ini dapat menurunkan inflamasi, edema dan stress oksidatif yang dapat menurunkan infark kortikal (Grijala *et al*, 2017).

Berdasarkan distribusi mortalitas stroke iskemik menurut jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan pasien yang meninggal terbanyak terdapat pada jenis kelamin laki-laki (61,8%).

Pada penelitian ini, didapatkan kejadian stroke iskemik terbanyak terjadi pada usia 56-65 tahun yaitu sebanyak 31 responden (51,67%) dan pasien stroke iskemik yang meninggal juga paling banyak berusia 56-65 tahun. Usia merupakan salah satu faktor *unmodifiable* penting pada semua jenis stroke, termasuk stroke iskemik. Insidensi stroke meningkat seiring dengan usia, dan insidensi ini meningkat dua kali pada usia > 55 tahun (Boehme *et al.*, 2017). Tingkat keparahan cedera otak setelah iskemia akut juga dilaporkan meningkat karena penuaan, yang juga dikaitkan dengan defisiensi neuroproteksi yang dimediasi IGF-1 (Ungvari, 2014).

Berdasarkan hasil penelitian ini, distribusi pasien stroke iskemik menurut kadar Natrium didapatkan sebanyak 36 pasien (60%) mengalami hiponatremia, dan dari 36 responden tersebut sebanyak 34 pasien (94,44%) yang meninggal dunia. Berdasarkan hasil uji bivariat *Chi-square* didapatkan ada hubungan antara kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik.

Hiponatremia merupakan kelainan elektrolit yang paling sering terjadi pada pasien stroke. Pada pasien stroke iskemik keadaan ini biasanya disebabkan oleh *inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)* atau *cerebral salt wasting syndrome (CSWS)*. Hiponatremia dapat menginduksi edema serebral. Tingkat keparahan gejala umumnya mencerminkan tingkat keparahan hidrasi otak yang berlebihan. Gejala awal yang ditemukan adalah mual dan malaise dan dapat dilihat ketika konsentrasi natrium turun dibawah 125-130 meq/L. Gejala ini dapat diikuti sakit kepala, lesu, dan akhirnya kejang, koma, dan gangguan pernapasan jika konsentrasi natrium turun di bawah 115-120 meq / L (Saleem *et al.*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Kembuan (2015) juga ditemukan bahwa insidens gangguan elektrolit pada stroke akut tinggi dan sebagian besar berupa hiponatremia. Hiponatremia menyebabkan pergeseran air secara osmotik dari ekstraselular hipotonis menuju ruang intraselular yang relatif hipertonis sehingga menyebabkan edema otak, penurunan aliran darah otak dan kompresi otak. *Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)* dan *cerebral salt wasting syndrome (CSWS)* akibat ekspresi berlebihan peptida natriuretik adalah dua mekanisme patofisiologi yang umumnya ditemukan pada pasien neurologis. Sedangkan pada keadaan hipernatremia, natrium ekstraseluler yang meningkat menyebabkan cairan intraseluler bergeser keluar dari sel ke ruangan ekstraseluler yang akan berdampak pada dehidrasi sel (Parakkasi *et al*, 2016).

Berdasarkan hasil penelitian ini, distribusi pasien stroke iskemik menurut kadar kalsium didapatkan sebanyak 8 orang (52%) responden mempunyai kadar kalsium normal dan sebanyak 52 (86.7%) responden mengalami Hipokalsemia. Dari 52 responden yang mengalami hipokalsemia sebanyak 32 pasien yang meninggal dunia (56,67%).

Kalsium memainkan peran fisiologis dalam beberapa patomekanisme iskemia serebral. Penurunan aliran darah di otak di bawah 10-12 ml / 100g / menit menyebabkan infark. Aliran darah otak 6-8 ml / 100g / menit menyebabkan gangguan pompa ATP, dimana akan terjadi peningkatan kalium ekstraseluler, peningkatan kalsium intraseluler, dan asidosis seluler, dan selalu mengarah ke tanda-tanda nekrosis secara histologis. Dalam kondisi iskemik, pelepasan glutamat dari neuron dan glia mengaktifkan N-metil-Daspartat (NMDA) reseptor dan memicu translokasi kalsium dari ekstraseluler ke intraseluler kompartemen di jaringan otak secara cepat. Perpindahan kalsium dari serum ke dalam sel-sel otak terutama terjadi melalui pleksus koroid dan ketika neuron terkena peroksidase lipid akan menimbulkan hilangnya struktur yang melindungi antara ekstraselular dan intraselular serta terjadinya penurunan kadar kalsium serum. Sehingga, lebih banyak kalsium yang diekstraksi dari darah ke otak (Suryawan *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Borah (2016) didapatkan hasil bahwa pasien stroke iskemik dengan ukuran luas infark yang lebih besar cenderung memiliki kadar kalsium serum yang lebih rendah dan pasien dengan ukuran luas infark yang lebih kecil cenderung memiliki tingkat serum kalsium yang lebih tinggi. Mekanisme patofisiologis yang mendasari belum dapat ditemukan. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa hipokalsemia dapat menimbulkan luas infark semakin besar pada stroke iskemik sehingga dapat memperburuk *outcome* pasien stroke iskemik.

4. PENUTUP

Ada hubungan yang signifikan antara kadar natrium dengan mortalitas stroke iskemik dan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar kalsium dengan mortalitas stroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

- Boehme, A.K., Esenwa, C., Elkind, M.S.V. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention.
- Borah, M., Dhar, S., Gogoi, D.M., Ruram, A.A., 2016. Association of Serum Calcium Levels with Infarct Size in Acute Ischemic Stroke: Observations from Northeast India. *Journal Neuroscience Rural Practice*.
- Chung, J.W., Ryu, W.S., Kim, B.J., & Yoon, B.W., 2015. Elevated Calcium after Acute Ischemic Stroke: Association with a Poor Short-Term Outcome and Long-Term Mortality. *Journal of Stroke*. 17(1)
- Fofi, L., *et al.* 2012. An observational study on electrolyte disorders in the acute phase of ischemic stroke and their prognostic value. *J Clin Neurosci*.19(4):513–6.
- Fransisco J. 2017. Risk Of Ischemic Stroke Associated With Calcium Supplements With Or Without Vitamin D: A Nested Case-Control Study. *Journal Of The Americcan Heart Association*
- Gibson, C.L. 2013. Cerebral ischemic stroke: is gender important ?. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*
- Grijala, R.L., Sohrabji, F., Bush, R.L., 2017. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular Medicine*. 22(2)
- Kembuan, A.H.N.M, Kabi, G.Y.C.R, & Tumewah, R., 2015. Gambaran Faktor Risiko Pada Penderita Stroke Iskemik yang Dirawat Inap Neurologi Rsup Prof.Dr.R.D. Kandou. *Jurnal Biomedik*. Vol 4 No 1
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan RI; 91-2.
- Mozzafarian D, *et al.*, 2016. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association.133(4):e38–360.

- Parakkasi, A.P., Muhartomo, H., Hardian. 2016. Hubungan Kadar Natrium Serum Saat Masuk Dengan Keluaran Motorik Pasien Stroke Iskemik. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*.
- PERDOSSI, 2011. *Guidelines stroke*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI)
- Putri, M. N., Mutiawati, E., Mahdani, W. 2017. Hubungan Derajat Stroke Terhadap Status Kognitif Pada Pasien Stroke Iskemik Di Poliklinik Saraf Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Medisia*. Vol. 2
- Rodrigues, B., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L.D., 2014. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *Journal Stroke Cerebrovascular Disease*.23(5):850–4.
- Saleem, S., Yousuf, S., Gul, A., Gupta, S., Verma., S. 2014.Hyponatremia in stroke. 2014. *Journal of Indian Academy of Neurology*. 17(1)
- Suryawan, A., Nuartha, A.A.B.N., Purwata, T.E., Samatra, P., Widhyadharma, I.P.E. 2017. Low Adjusted Serum Calcium Level as a Predictor of Poor Outcome in Patient With Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Science and Research*.
- Ungvari, Z., Sonntag, W.E. 2014. Brain and Cerebrovascular Aging – New Mechanisms and Insights. *Journals of Gerontology*. 69(11)
- World Health Organization (WHO). 2014. *Stroke, Cerebrovascular Accident*. Diambil dari http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/. Diakses tanggal 29 Agustus 2018